

РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ: ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ

Г. С. Баласанянц

ФГБУЗ «СПБНИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Эпидемический процесс при туберкулезе характеризуется снижением основных показателей, что, несомненно, можно считать благоприятной тенденцией. Внутри процесса происходит постепенная, но неуклонная смена с лекарственно чувствительной на лекарственно устойчивую микробную популяцию, что имеет своим последствием разнообразные организационные и медицинские сложности терапии таких больных.

Одновременно происходит и смена популяции больных туберкулезом с увеличением доли больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Недостатки выявления ВИЧ-инфекции, рост больных, у которых ВИЧ-инфекция выявляется на поздних стадиях, при широкой инфицированности населения МБТ приводят быстрому переходу в стадию туберкулезной болезни. Антитретовирусная терапия, активно назначаемая пациентам с ВИЧ-инфекцией, пока не оказывает влияния на этот процесс.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость микобактерий, сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Эпидемическая ситуация по туберкулезу носит стабильно улучшающийся характер. В 2013 году заболеваемость оставила 63 на 100 тыс. населения, уменьшившись с 2008 г., когда был зарегистрирован пик показателя XXI тысячелетия (85,1 на 100 000 населения на 26,0%). Показатель смертности в 2013 г. снизился до 11,4 на 100 тыс. населения, и, по сравнению с 2005 годом, когда отмечали максимум показателя (22,6 на 100 000 населения), смертность от туберкулеза снизилась на 49,6%.

Качество оказания противотуберкулезной помощи — соотношение заболеваемости туберкулезом к смертности от туберкулеза — повысилось с 3,7 в 2005 до 5,5 в 2013 г. Заболеваемость туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет, отражающая объем бациллярного ядра общества, уменьшилась впервые после 2009 г. на 11,6% (с 16,4 до 14,5 на 100 000 детей). Доля туберкулеза, как причины смерти, в структуре смертности населения России от инфекционных и паразитарных болезней продолжает сокращаться: 2005 г. — 82,8%; 2012 г. — 56,0%, 2013 г. — 51,3%.

Доля туберкулеза, как причины смерти, в структуре смертности населения России от всех причин также сокращается: 2005 г. — 1,40%; 2012 г. — 0,94%; 2013 г. — 0,87%. Приведенные данные свидетельствуют о положительной динамике эпидемического процесса

Эпидемический процесс, согласно определению В. Д. Белякова [1] — это «процесс взаимодействия неоднородной по степени предрасположенности к возникновению патологии популяции людей с неоднородными по характеру и силе воздействия неблагоприятными факторами среды обитания, проявляющийся скрытыми и манифестными формами заболеваний».

В эпидемическом процессе туберкулезной инфекции происходят изменения, которые не всегда можно охарактеризовать как положительные, и на этот процесс оказывают влияние разнообразные внешние и внутренние факторы. Часть этих факторов имеют общемедицинский характер, например, экологические изменения, постарение населения и пр. Но существуют и сугубо фтизиатрические причины изменения эпи-

демического процесса, а также факторы, которые ярко проявляются именно при туберкулезе.

Тремя равновеликими составляющими эпидемического процесса являются источник патогенного воздействия (в случае туберкулеза – источники микобактерий туберкулезного комплекса (МБТ)), восприимчивое население и механизмы передачи патогенного воздействия.

Что касается первой части триединого эпидемического процесса – популяции микроорганизмов, то современной особенностью МБТ является изменение мутационных свойств с развитием и прогрессированием феномена лекарственной устойчивости [2]. Распространение МБТ с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью стало одной из наиболее серьезных проблем как отечественной, так и мировой фтизиатрии [18]. Изменение свойств МБТ можно отнести к внутренним факторам эпидемического процесса.

Длительное бесконтрольное использование противотуберкулезных препаратов привело к появлению лекарственно-устойчивых (ЛУ) форм МБТ с самого начала химиотерапии и продолжалось в течение 70–80-х гг. [5–7, 9–14, 16]. Сложность этого процесса обусловлена тем, что феномен лекарственной устойчивости при туберкулезе закрепляется на генном уровне [3] и передается микобактериями по наследству.

Однако благополучное течение эпидемического процесса в 70–80-е гг., обусловленное, в первую очередь, активным выявлением больных на этапах туберкулезного процесса до появления бактериовыделения, не только снизило бациллярную нагрузку в обществе, но и «отложило» проблему лекарственной устойчивости. Смена популяции МБТ шла медленно, т.к. частота заражения была небольшой.

Активация эпидемического процесса в 90-е гг. привела к быстрому распространению ЛУ возбудителя, для которого ослабленный человеческий организм стал благоприятной средой обитания. Недостаток лекарственных средств, назначение неполных схем лечения способствовали этому процессу. И уже с середины 90-х гг. вопрос лекарственной устойчивости МБТ стал приобретать популяционный харак-

тер и оказывать влияние на эпидемическую ситуацию. Концепция туберкулеза как иммунопатологического состояния, при котором МБТ играют лишь роль триггера, провалилась.

Это подтолкнуло противотуберкулезную службу к повышению качества микробиологических исследований, что увеличило «выявляемость» лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Дальнейшее расширение спектра микробиологических исследований, появление молекулярно-генетических технологий идентификации ЛУ продолжает «открывает» для фтизиатров запасы МЛУ туберкулеза, припасенные во второй половине XX в.

Попытка остановить этот процесс началась с улучшения лекарственного обеспечения в начале 2000-х гг., однако при отсутствии строго контролируемого лечения, мер инфекционного контроля, полное лекарственное обеспечение привело лишь к амплификации лекарственной устойчивости МБТ на популяционном уровне. В настоящее время одна из составляющих частей эпидемического процесса – популяция микроорганизма – широко представлена ЛУ формами возбудителя: в стране доля больных с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, составляет 40% (2013). Среди территорий СЗФО доля больных с МЛУ на конец года была в Архангельской области – 51,5%, в Мурманской – 51,4%, Новгородской – 57,9%, Псковской – 64,3%. Сформировался порочный круг: заражение МЛУ МБТ способствует низкой эффективности лечения, что приводит к дальнейшему распространению МЛУ. За длительный срок лечения МЛУ туберкулеза препаратами резервного ряда происходит амплификация лекарственной устойчивости. Дальнейшее распространение в популяции осуществляется МБТ с расширенным спектром лекарственной устойчивости, что «обогастило» фтизиатрическую лексику понятиями широкой и предшествующей широкой лекарственной устойчивости.

Еще одним важным компонентом популяции микроорганизма можно считать сведения о распространённости *M. tuberculosis* штамма *Beijing* на территории России [3, 4, 15]. Строго говоря, этот феномен нельзя отнести к современным особенностям эпиде-

мического процесса, так как идентификация МБТ штамма *Beijing* больше отражает факт появления новых возможностей изучения МБТ, но не изменение самого эпидемического процесса за последние десятилетия [4, 17]. Более того, если предположить, что МБТ семейства *Beijing* циркулируют на территории бывшего СССР хотя бы несколько десятилетий (самая «современная» теория предполагает распространение МБТ штамма *Beijing* с начала 50-х гг. прошлого века), и сопоставить эти данные с исследованиями, указывающими на более быструю способность МБТ этой принадлежности к развитию лекарственной устойчивости [15], то становится понятным, что при появлении противотуберкулезных препаратов в нашей стране развитие лекарственной устойчивости МБТ было фактически предопределено. Ускорение, заданное эпидемическому процессу в 90-е годы, только проявило этот процесс.

«Механизм передачи инфекции — эволюционно сформировавшийся способ перемещения возбудителей, обеспечивающий их сохранение как биологических видов». При туберкулезе аэрогенный механизм передачи инфекции, некогда сменившийся на алиментарный, как пишет Б.Л. Черкасский [8], не вызывает сомнения. Но нельзя не отметить, что в последние годы активизировались и другие механизмы, и пути передачи инфекции.

Что касается третьей составляющей эпидемического процесса — популяции макроорганизмов, то в последние годы она также претерпела значительные изменения. Это обусловлено, в первую очередь, последствиями эпидемической вспышки начала 90-х гг. Резкое ухудшение эпидемической ситуации было связано со сломом формации, произошедшем на всем постсоветском пространстве, и привело к расширению групп риска по туберкулезу за счет появления новых социальных групп. Значительное падение уровня жизни населения, снижение коллективного иммунитета сопровождалось утяжелением течения туберкулезного процесса и возвращением форм туберкулеза, забытых фтизиатрами — казеозной пневмонии и милиарного туберкулеза. Доля больных с терапевтически некурабельными формами туберкулеза с бактериовыделением

значительно возросла, что способствовало быстрому распространению инфекции.

Такие социальные факторы как неконтролируемая миграция и социальная дезадаптация населения привели к появлению новых групп риска развития туберкулеза — мигрантов и лиц-БОМЖ, которые прочно заняли свои эпидемиологические ниши. В 2013 г. иностранные граждане составили среди впервые выявленных больных туберкулезом 2,7%, лица-БОМЖ — 2,3%, то есть эти группы невелики, но каждая вносит свой вклад в эпидемический процесс.

В 2013 г. среди впервые выявленных больных туберкулезом высока доля иностранных граждан в Москве (13,8%) и Санкт-Петербурге (18,1%), Калужской (17,7%) области. Вопрос о том, как влияет эта группа на развитие процесса остается открытым. Для его понимания нужны эпидемиологические и популяционные молекулярно-генетические исследования, без которых трудно понять приезжают ли в страну пациенты с активными формами туберкулеза или трудные условия труда и быта быстро переводят инфицирование лиц, прибывших из стран с высоким уровнем заболеваемости и распространенности туберкулеза, в активную болезнь. Не исключено, что неблагоприятная среда обитания становится только фактором снижения иммунитета, и только потом происходит заражение МБТ страны-хозяина.

Что касается лиц БОМЖ, то их влияние на эпидемический процесс обусловлено не численностью таких пациентов, а тяжестью туберкулезного процесса, сопровождающегося обильным бактериовыделением и распространением инфекции. Следует отметить, что больше всего лиц БОМЖ, заболевших впервые туберкулезом, в 2013 г. было зарегистрировано в Москве (6,2%), Астраханской (5,3%), Новгородской (6,6%) и Саратовской (5,2%) областях.

Третья внешняя категория, влияющая на эпидемический процесс — это прибывающие из мест лишения свободы (МЛС). Каждый десятый больной с впервые выявленным туберкулезом в нашей стране прибывает из заключения. Доля лиц, находящихся в учреждениях ФСИН РФ, в структуре заболевших составила в 2013 г. 10,2%, больше всего заключенных и подследственных во Влади-

мирской области (31,2%), республиках Коми (23,0%) и Мордовия (29,8%).

В последние годы таких пациентов стало значительно меньше чем было в 90-е гг. XX в., однако эта категория является весьма значимым распространителем туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя, и нерешённые вопросы эпидемического надзора в этой группе негативно отражаются на всем населении.

Из внутренних факторов следует обозначить падение популяционного иммунитета 90-х гг., связанного с состоянием хронического стресса, алиментарными нарушениями, значительной алкоголизацией населения, так как в последующие десятилетия состояние коллективного иммунитета населения улучшилось не в полной мере. Об этом косвенно свидетельствует доминирование экссудативно-казеозного типа воспаления в патогенезе туберкулеза, а также сохранение диссеминированным туберкулезом второй позиции в структуре клинических форм туберкулеза. Однако ведущую роль в изменении третьей составляющей части эпидемического процесса — популяции людей — сыграло и продолжает играть нарастание эпидемии ВИЧ-инфекции в стране.

Если в начале эпидемии ВИЧ-инфекции доля пациентов с сочетанной патологией была невелика, что можно объяснить, как «эффектом накопления», так и небольшой долей больных ВИЧ-инфекцией с низким иммунным статусом, то в настоящее время и фтизиатры и инфекционисты свидетельствуют о коинфекции, как важной проблеме на стыке медицинских специальностей. Вспышка туберкулеза в 90-е гг. распространила МБТ среди населения и значительно увеличила долю инфицированных МБТ людей. Наложение на этот процесс эпидемии ВИЧ-инфекции, рост регистрации больных ВИЧ-инфекцией в стадиях СПИД, неизбежно сопровождается увеличением пропорции случаев сочетанного заболевания. В настоящее время 12,5% впервые выявленных больных туберкулезом имеют одновременно ВИЧ-инфекцию; заболеваемость ТБ+ВИЧ: 2009 г. — 4,4, 2012 г. — 5,9, 2013 г. — 6,5 на 100 тыс. населения.

ВИЧ-инфекция, точнее ее прогрессирование, — основная причина смерти больных туберкулезом: в 2013 г. 47,5% умерших с диагнозом туберкулез имели и ВИЧ-инфекцию. Происходит посте-

пенная замена популяции больных туберкулезом, когда при ежегодном общем снижении заболеваемости и распространенности, растет доля больных с сочетанием инфекций.

ВИЧ-инфекций в 4б, в и 5 стадиях делает практически невозможным эффективное излечение таких больных, так как у них развиваются генерализованные формы туберкулеза. Справедливости ради следует отметить, что эти клинически самые тяжелые пациенты с эпидемической точки зрения наименее опасны, так как болезнь уходит «вглубь», в кровеносную систему и больные не выделяют в окружающую среду МБТ. Сложность их лечения обусловлена еще и тем, что у таких больных имеет место сочетание двух основных проблем фтизиатрии: кроме ВИЧ-инфекции они в 64%—72% случаев заражаются МЛУ МБТ.

Таким образом, эпидемический процесс при туберкулезе, в целом, можно охарактеризовать как активно развивающуюся динамическую систему. Общее направление характеризуется снижением основных показателей, что, несомненно, можно считать благоприятной тенденцией.

Внутри процесса происходят изменения в двух основных направлениях. Происходит постепенная, но пока неуклонная смена микробной популяции с лекарственно чувствительной на лекарственно устойчивую, что имеет своим последствием сложности терапии таких больных, связанные как с организационными причинами (длительность лечения, сложности формирования приверженности пациентов к лечению), так и с медицинскими факторами (проблема новых эффективных химиопрепаратов, своеобразное течение самого туберкулезного процесса).

Одновременно происходит и смена популяции больных туберкулезом с увеличением доли больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Недостатки выявления ВИЧ-инфекции, рост больных, у которых ВИЧ-инфекция выявляется на поздних стадиях, при широкой инфицированности населения МБТ приводят к быстрому переходу в стадию туберкулезной болезни. Антиретровирусная терапия, активно назначаемая пациентам с ВИЧ-инфекцией, пока не оказывает влияния на этот процесс.

Список литературы

1. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. М.: Медицина, 1989. 416 с.
2. ВОЗ, Европейское региональное бюро. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ, 2011–2015 гг. Баку. 2011. 236 с.
3. Норкина О.В. Генетическое разнообразие *Mycobacterium Tuberculosis* и оценка факторов риска распространения заболевания туберкулезом в Сибирском регионе России методами молекулярной эпидемиологии / Норкина О.В., Киншт В.Н., Мокроусов И.В., Курунов Ю.Н., Краснов В.А., Филипенко М.Л. // Мол. Ген., Микробиол. Вирусол. 2003. №3. С. 9–18.
4. Мокроусов И.В. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *Mycobacterium Tuberculosis* Beijing B0/W148. / Мокроусов И.В., Нарвская О.В., Вязовая А.А., Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И. // Туберкулез и болезни легких. 2012. №10. С. 33–36.
5. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. М.: Медицина. 1970. 327 с.
6. Стукалова В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза // Современные проблемы туберкулеза. 1954. №5. С. 3–14.
7. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких / Под ред. А.Г. Хоменко. М., 1980. 278 с.
8. Черкасский Б.Л. Глобальная эпидемиология. М.: Практическая медицина, 2008. 447 с.
9. Hofmann P., Nickel L. Tubercle bacillus resistance and the drug blood level during conteben, PAS and streptomycin therapy of pulmonary tuberculosis // Tuberkulosearzt. 1950. Dec. 4 (12) P. 695–702.
10. Josikasa A., Roy T.E., Boyd G. Development of resistance by *Mycobacterium tuberculosis* to streptomycin, viomycin, and paraaminosalicylic acid //AMA Am J Dis Child. 1952. Dec. 84(6) p. 747–8.
11. Karlson A.G., Feildman W.H. Resistance of tubercle bacilli to streptomycin in guinea pigs after administration of the drug; the effect on response to treatment with streptomycin // J. Bacteriol. 1947. Jul. 54(1). p. 67.
12. Linz M.R. Development of resistance and persistence of sensitivity to streptomycin in *Mycobacterium tuberculosis* and in tuberculosis // Lyon Med. 1951. Dec. 185 (51). p. 425-7.
13. Meissner G. Virulence of chemo-resistant tubercle bacteria. I. A case of double resistance to streptomycin and isoniazid // Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch. 1953. 110(3). p. 219–26.
14. Meyer L., Durand M. Increasing frequency of resistance to isoniazid in patients arriving at the sanatorium // Rev Tuberc. 1954. 18(7-8). p. 740-6.
15. Mokrousov I., Otten T., Vishnevsky B., Narvskaya O. Molecular basis of anti-tuberculosis drug resistance and its genotypic detection in Russia // Trends in DNA fingerprinting research (ed. M.M. Read). Nova Science Publishers. NY, USA. 2005. P. 83–109.
16. Stangl E. Routine method of determining streptomycin resistance of the tubercle bacillus // Wien Klin Wochenschr. 1951. Sep. 63 (35–36). p. 691–2.
17. Sola C. Spoligotype database of *Mycobacterium tuberculosis*: biogeographic distribution of shared types and epidemiologic and phylogenetic perspectives / Sola C., Filliol I., Gutierrez M.C., Mokrousov I., Vincent V., Rastogi N. // Emerg. Infect. Dis. 2001. Vol. 7. P. 390–396.
18. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva. 2011. 33 p.

DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS EPIDEMIC PROCESS: INFLUENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL FACTORS

Balasaniantc G.S.

Saint-Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology Ministry of Health of Russia

Abstract. Tuberculosis epidemic process is characterized by decreasing in the basic epidemiological indexes which is possible the favorable tendency. Inside the process gradual and steady changing from drug sensitive on drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* population has taken place that has the consequence various organizational and medical complexities of therapy of the patients.

Simultaneously population of tuberculosis patients is also change with increasing the proportion of patients with a combination of tuberculosis and HIV-infection. Lacks of HIV early detection, growth of HIV patients

with prolonged stages of HIV and wide spreading of tuberculosis contamination among population become the reason of fast transformation latent tuberculous infection to disease. Antiviral therapy actively appointed to HIV patients does not render influence on this process yet.

Key words: tuberculosis, drug resistance of MBT, a combination of tuberculosis and the HIV infection.

МИГРАНТЫ КАК ВНЕШНИЙ ФАКТОР ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.Ю. Исаева

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава РФ», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Туберкулез является одной из опаснейших инфекций. Прежде всего он поражает социально незащищенные слои населения. Мигранты, число которых в Санкт-Петербурге растет, представляют категорию людей, испытывающих действие стресса, снижающего защитные силы организма. Заболеваемость туберкулезом среди мигрантов превышает заболеваемость постоянных жителей города. Имеются трудности, связанные с проблемами адаптации, недостатками в законодательных актах, финансировании. При этом, влияние, оказываемое на экологическую систему города более чем миллионом прибывших мигрантов, несомненно. Необходимо предотвратить развитие эпидемии туберкулеза среди мигрантов, обеспечив профилактическим обследованием и полноценным лечением всех выявленных больных туберкулезом, независимо от их юридического и социального статуса.

Ключевые слова: туберкулез, мигранты, экология.

Согласно Стратегии национальной безопасности РФ до 2020 г., современные негативные тенденции в изменении состояния среды обитания ставят научную проблему «окружающая среда – здоровье человека» в разряд наиболее значимых и требующих незамедлительного решения (Стратегия национальной безопасности РФ до 2020 г.).

Одной из опаснейших инфекций является туберкулез (ТБ). Несмотря на активную борьбу с эпидемией, общемировая заболеваемость туберкулезом начала снижаться лишь в последние годы: в 2012 г. в мире 8 600 тыс. человек заболели туберкулезом (заболеваемость составила 122 на 100 тыс. населения; в 2009 г. – 137 на 100 тыс.), в том числе, около 530 000 детей; 1430 тыс. умерли от этой болезни, в том числе, 940 000 случаев смерти от ТБ (13 на 100 тыс. насе-

ления) ВИЧ-негативных, из них 74 000 детей (Global Tuberculosis Control. WHO Report 2013).

ТБ является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИДу. Следует отметить, что более 95% случаев смерти от ТБ приходится на страны с низким и средним уровнем дохода.

Туберкулез по значимости является одной из основных причин преждевременной смертности и инвалидности в глобальном масштабе и, по прогнозам, будет оставаться одной из десяти ведущих причин заболеваемости до 2020 г. (Стратегия национальной безопасности РФ до 2020 г.).

Заболеваемость туберкулезом в России в 2013 г. составляла 63 случая на 100 тыс. человек, смертность – чуть более 11 случаев на 100 тыс. россиян. За последний год